

УДК: 618.2:543.635.35

Актуальні питання внутрішньоутробного програмування здоров'я і репродуктивної функції жінок, народжених з низькою та надмірною масою тіла (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Поповнення і оновлення інформації для практикуючих лікарів, як первинної, так і спеціалізованої ланки медичної допомоги, стосовно впливу перинатального анамнезу жінки на її здоров'я в подальшому житті, формування в неї патологічних станів і хвороб є необхідним для інтеграції сучасних медиків в простір індивідуалізованої (персоналізованої, прецизійної) медицини. В останні роки на тлі зниження народжуваності та від'ємного демографічного балансу населення України підвищується частота народження дітей з відхиленнями параметрів фізичного розвитку від меж популяційних нормативів. Це проєктується на зниження якості здоров'я дітей та підлітків, підвищення загальної захворюваності у дорослому віці, кількості розладів репродуктивної функції, зокрема, гінекологічної патології, безплідності, ускладнень вагітності. У таких умовах актуалізується значення прегравідарного фону для реалізації репродуктивної функції жінки з позитивним результатом.

У статті наведені сучасні дані, які сприятимуть усвідомленню зв'язку між перинатальним розвитком самої жінки і станом її репродуктивної системи у постнатальному онтогенезі, що дозволить максимально індивідуалізувати медичне спостереження на підставі прогнозованого ризику, зумовленого реаліями внутрішньоутробного програмування.

Ключові слова: внутрішньоутробне програмування, репродуктивна функція, низька маса тіла при народженні, надмірна маса тіла при народженні, гінекологічна патологія, ускладнення вагітності, перинатальний ризик.

Actual issues of intrauterine programming of health and reproductive function in women with small and large for gestational age birth weight (Clinical lecture)

L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova

The replenishment and update of information for practitioners, both primary and specialized care providers, about the impact of a woman's perinatal history on her future health, formation pathological conditions and diseases, is necessary for the integration of modern physicians into space of individualized (personalized, precision) medicine. In recent years, on the background of a decrease in the birth rate and a negative demographic balance of Ukrainian population, the frequency of birth of newborns with deviations of physical development parameters from the boundaries of population standards has been increasing, and this is projects on reducing of children's and adolescents's quality of health, increasing the overall morbidity in adulthood, and reproductive function disorders, in particular, gynecological pathology, infertility, pregnancy complications. In such conditions, the importance of pregravid background for the realization of woman's reproductive function with a positive result is updated.

The article provides up-to-date data that will help to understand the relationship between a woman's perinatal development and the state of her reproductive system in postnatal ontogenesis, which will maximize individualization of medical observation based on the predicted risk due to the realities of intrauterine programming.

Key words: intrauterine programming, reproductive function, low birth weight, overweight at birth, gynecological pathology, pregnancy complications, perinatal risk.

Актуальные вопросы внутриутробного программирования здоровья и репродуктивной функции женщин, рожденных с низкой и избыточной массой тела (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Пополнение и обновление информации для практикующих врачей, как первичного, так и специализированного звена медицинской помощи, о влиянии перинатального анамнеза женщины на ее здоровье в дальнейшей жизни, формирование у нее патологических состояний и болезней необходимо для интеграции современных медиков в пространство индивидуализированной (персонализированной, прецизионной) медицины. В последние годы на фоне снижения рождаемости и отрицательного демографического баланса населения Украины увеличивается частота рождения детей с отклонениями параметров физического развития от границ популяционных нормативов. Это проєктується на снижение качества здоровья детей и подростков, повышение общей заболеваемости во взрослом возрасте, количества расстройств репродуктивной функции, в частности, гинекологической патологии, бесплодия, осложнений беременности.

В таких условиях актуалізується значення прегравідарного фону для реалізації репродуктивної функції жінки з позитивним результатом. В статті приведені сучасні дані, які сприятимуть усвідомленню зв'язку між перинатальним розвитком самої жінки і станом її репродуктивної системи у постнатальному онтогенезі, що дозволить максимально індивідуалізувати медичне спостереження на основі прогнозованого ризику, зумовленого реаліями внутрішньоутробного програмування.

Ключевые слова: внутриутробное программирование, репродуктивная функция, низкая масса тела при рождении, избыточная масса тела при рождении, гинекологическая патология, осложнения беременности, перинатальный риск.

Медицина наприкінці другої декади ХХІ століття позначилася серйозними трансформаціями, які пов'язані зі змінами уявлень щодо розуміння хвороби і підходів до її лікування. Доказова медицина (медицина на підставі доказів)

як домінуюча парадигма в світі протягом майже 30 років у медико-соціальному аспекті дозволила оптимізувати клінічну практику на засадах об'єктивних нормативних даних, забезпечила стандартизацію лікувального процесу, маючи

основними інструментами статистичні методи і рандомізовані контрольовані дослідження як «золотий стандарт» [1, 2]. При цьому увагу сфокусовано на біомедичній моделі «усередненого пацієнта». Проте останнім часом стає очевидним, що розквіт доказової медицини асоціюється з дегуманізацією медичної практики, і це є однією із компонент кризи в політиці охорони здоров'я [3].

Ймовірно, причина криється в тому, що філософський зміст доказової медицини орієнтується на розумінні й лікуванні *хвороби*, а *не хворої людини*, ігноруванні таким чином індивіда і унікальності кожного організму. Тому протягом останніх декількох років спостерігається відновлення авторитету наглядних, обсерваційних досліджень, заснованих на клінічних спостереженнях, на *індивідуалізованому підході* у його сучасному розумінні.

Отже, гегемонія гайдлайнів і жорстких інструкцій, безумовна зосередженість на яких звучує кругозір лікаря і обмежує клінічне мислення, сьогодні починає витіснятися персоналізованою, *індивідуалізованою медициною* [4]. Суттєвою частиною її є компетентність та інтуїція клініциста, отримання максимальної кількості даних про індивідуальні особливості пацієнта, зокрема, генетичні, епігенетичні, метаболічні маркери, сукупність фенотипових ознак тощо.

Поштовхом для даної парадигми медицини вважається знаковий виступ у 2008 році у Барселоні Лероя Худа (Leroy Hood), засновника і директора Інституту системної біології людини (США), який мав широкий резонанс в науковому середовищі, став відправною точкою нової соціальної політики і трансформації системи медичного сервісу у багатьох країнах. Ключовою його тезою стали слова: «Настало століття «чотирих П» – P4 Medicine: a predictive, personalized, preventive and participatory approach to medicine – медицини, що провіщає, персоналізованої, попереджувальної, такої, що передбачує участь пацієнта».

Сьогодні така система поглядів охопила акушерську клініку, насамперед під час вирішення завдань перинатальної охорони плода. На новий рівень розвитку вийшла стратегія *прогнозування* перинатального ризику, яка, у загальному уявленні, націлена на збереження життя і здоров'я плода і новонародженого. Для цього необхідно:

- 1) ідентифікувати *фактори ризику* перинатальної патології, летальності та неонатальної захворюваності,
- 2) *систематизувати* фактори за часом їхньої дії: на предривідарному етапі, під час вагітності, пологів,
- 3) визначити *ступінь* перинатального ризику,
- 4) передбачити *комплекс заходів* з мінімізації реалізації негативної дії цих факторів,
- 5) *попередити* несприятливий перинатальний результат.

На Конгресі Європейської Асоціації гінекологів і акушерів (EAGO Лісабон, 2010) підкреслено: «Неможливість точного оцінювання анте- та інтранатального стану плода інструментальними методами підвищує актуальність прогнозування перинатальних результатів шляхом визначення ступеня ризику...» [5].

Визнано, що численні фактори, на перший погляд, малозначущі та не пов'язані між собою, можуть справляти кумулятивний ефект на перебіг вагітності, створюючи загрозу для плода. Не викликає сумніву необхідність постійного «осучаснення» переліку факторів ризику, ідентифікації нових та/або таких, які до сьогодні не враховували. Серед проблемних питань, актуальних у довгостроковій перспективі, привертає увагу вплив подій перинатального періоду на якість здоров'я у наступному житті, адже в останні десятиріччя в усьому світі констатують високу частоту народження дітей з відхиленнями параметрів фізичного розвитку, як від передчасних, так і строкових пологів.

Наприкінці ХХ століття підтвердженням надзвичайної важливості перинатального періоду стала «теорія внутріш-

ньоутробного програмування» Девіда Баркера, заснована на емпіричних спостереженнях, згідно з якими народження з низькою масою тіла є фактором впливу на виникнення ішемічної хвороби серця у дорослому віці [6, 7].

Ключовим моментом цієї теорії є визначення ролі недостатнього надходження поживних речовин, несприятливих подій анте- та неонатального періодів як ініціюючих факторів незворотних змін метаболізму, фізіології, структури організму. У подальшому цю теорію було збагачено новими доказами правомірності. Установлено, що значна кількість захворювань пов'язана з низькою або надмірною масою тіла при народженні і неадекватним харчуванням у внутрішньоутробний та/або неонатальний періоди [8]. Сьогодні теорія внутрішньоутробного програмування сприймається фахівцями медичної та соціальної сфери як ключ до здоров'я майбутніх поколінь [9].

Традиційно адекватною для гестаційного терміну народження вважають масу плода у межах 10–90-го центилів.

Десятий ваговий процентиль використовується як межа *малого для гестаційного віку плода* – неоднорідного контингенту, до якого входять конституціонально маленькі, а також діти зі сповільненим ростом плацентарного, генетичного або інфекційного генезу.

Великий для гестаційного терміну, або крупний, – плід, який має розміри більше 90-го центиля для даного терміну гестації.

ВООЗ сформовано процентильні таблиці стандартів росту дітей. За верхню межу низької маси тіла при народженні традиційно вважають 2500 г, що у середньому відповідає 10-му центилю стандартів, наведених у таблицях міжнародного проекту «The INTERGROWTH-21st project» для маси тіла новонароджених хлопчиків (2570 г) і дівчаток (2500 г) гестаційного віку 38 тиж. Нижньою межею категорії крупного плода (КП) вважають 4000 г – відповідно до 90-го центиля стандартів маси тіла у 41 тиж для хлопчиків (4060 г) і дівчаток (3920 г).

На користь реальності внутрішньоутробного програмування акушерської патології свідчить наявність механізмів, функціонування яких є критично важливим для позитивного результату вагітності. До них належать: порушення метаболізму глюкози, холестерину та згортання крові, асоційовані із синдромом ЗРП, зміни у розвитку тимусу зі схильністю до інфекцій, аномальна секреція гонадотропних гормонів [10, 11]. Отже, фетальне програмування невиношування та недоношування вагітності, гіпертензивних розладів, плацентарної дисфункції є досить реальним.

Етіологічними факторами, які найчастіше впливають на ріст плода та зумовлюють підвищення ризику розвитку захворювань у дорослому житті, є особливості харчування майбутньої матері під час вагітності, ускладнення вагітності, паління або вживання алкоголю. Усі ці впливи у внутрішньоутробному житті мають довгостроковий негативний ефект. Отже, спосіб життя матері має вагомий вплив на траєкторію розвитку плода.

Низька маса тіла при народженні може бути результатом безлічі причин, включно з *недоїданням* матері. Приклад «Голландської голодної зими» 1944–1945 років дав можливість проаналізувати її віддалені наслідки для чоловіків і жінок, матері яких зазнали обмеження у їжі, перебуваючи вагітними. Засвідчено, що вплив обмеження у харчуванні в пізні терміни вагітності мав зв'язок зі зменшенням маси тіла при народженні [12]. Проте дія голоду у ранні терміни вагітності пов'язана з поширеністю ішемічної хвороби серця [13] та метаболічного синдрому сильніше, ніж при дефіциті поживних речовин у III триместрі або у перші місяці неонатального життя [14].

Для ідентифікації механізмів зв'язку маси тіла при народженні та артеріального тиску у дорослому житті були проведені експерименти на тваринах з моделюванням недоїдання у період вагітності. Установлено, що скорочення загального

об'єму раціону на 70% під час вагітності у щурів призводить до підвищення артеріального тиску і судинної дисфункції у потомства у дорослому житті [15]. Обмеження харчування за рахунок білкової складової під час гестації призвело до артеріальної гіпертензії у потомства щурів за відсутності гіпертензії у самки [16]. Отже, продемонстровано вплив дефіциту харчування на здоров'я нащадків та відсутність видової залежності.

Слід відзначити, що *надмірне харчування* під час вагітності, як і недоїдання, асоціюється з розвитком хронічних захворювань у потомства. При дієті матері з вмістом надлишку жирів потомство обох статей демонструє у дорослому віці порушення судинної функції. Показово, що чоловіче потомство щурів, яких годували салом, було нормотензивним [17], тоді як у жіночого розвивалась артеріальна гіпертензія вже у молодому віці. Продемонстровано розвиток артеріальної гіпертензії внаслідок дієти матері з високим вмістом цукру у нащадків обох статей, але тільки у жіночій одночасно спостерігалось ожиріння і порушення толерантності до глюкози [18]. Отже, однозначно засвідчено більшу чутливість плодів жіночої статі до якісної складової дієти матері щодо програмування захворювань дорослого віку.

Преєклампсія (ПЕ) – важливий фактор впливу на здоров'я матері і плода, причина зменшення маси тіла при народженні. Доведено, що ПЕ не тільки підвищує у матері ризик кардіоваскулярних захворювань у подальшому [19], але й асоціюється з таким самим ризиком для потомства [19, 20]. У підлітковому віці діти, народжені від вагітностей, ускладнених ПЕ, демонструють високу частоту ожиріння [21] і артеріальної гіпертензії [22], яка зберігається і у дорослому віці [23]. І це особливо актуально для потомства жіночої статі.

Розвиток *плацентарної дисфункції* є невід'ємною складовою ПЕ. Було досліджено експериментальні моделі зв'язку між зниженою матково-плацентарною перфузією та станом плода [24]. Установлено, що механічне зменшення кровопостачання у матково-плацентарному контурі шляхом лігатурування маткових артерій на 18-й день гестації щурів призводить до зменшення кількості нефронів [24], судинної дисфункції [25] і гіпертензії у потомства чоловічої статі [24]. При аналогічному втручанні на 14-й день вагітності [16] зниження перфузії матки також індукувало залежну від чоловічої статі плода гіпертензію і судинну дисфункцію [26].

Наслідком плацентарної дисфункції є не тільки обмеження забезпечення плода поживними речовинами, а й киснем, тому ініційована гіпоксія також використовується для імітації умов, які сповільнюють антенатальний ріст плода. В експериментах на щурах визначено порушення судинної функції у потомства вже у чотиримісячному віці після моделювання у самки гіпоксії під час вагітності [27], тоді як легенева гіпертензію, гіпертрофію міокарда та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка реєстрували у віці 12 міс [28]. Хоча ці експерименти не призводили до материнської гіпертензії під час вагітності, вони продемонстрували програмування підвищення частоти кардіоваскулярних захворювань, засвідчили зв'язок між порушенням кровообігу у матково-плацентарному контурі і розвитком серцево-судинної патології у нащадків.

Наслідком вагітності, ускладненої *гестаційний діабетом*, для плода є високий ризик надмірної маси тіла при народженні, а також висока вірогідність розвитку метаболічного синдрому у дорослому житті. Надмірна маса тіла при народженні, у свою чергу, є фактором ризику ожиріння, яке сприяє розвитку артеріальної гіпертензії у майбутньому, формуючи таким чином «хибне коло» Х-синдрому [20]. На сьогодні доведено, що резистентність до інсуліну та підвищення концентрацій судинних маркерів ендотеліальної дисфункції частіше відзначають у тих осіб, які антенатально перебували в умовах страждання материнського організму на гестаційний діабет [29]. Слід зауважити, що у народжених від ускладнених гестаційним діабетом вагітностей патологічні зміни зазвичай маніфестують вже у дитячому

віці та/або підлітковому віці [30]. Ймовірно, гестаційний діабет матері «програмує» зміни метаболізму у потомства, які не обмежуються розладами функції підшлункової залози.

Дослідження останніх років стосовно *надмірної маси тіла та/або ожиріння* майбутньої матері, наявних до настання вагітності, та зв'язку зі здоров'ям дітей продемонстрували збільшений ризик ожиріння у нащадків незалежно від інших факторів здоров'я матері [31]. Надмірне збільшення маси тіла під час вагітності призводить до схильності до зайвої ваги та підвищення артеріального тиску вже у підлітковому віці [32]. Крім того, ожиріння у матері збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету 2-го типу у дорослому віці, що було доведено дослідженням у великій когорті, яке також виявило більшу поширеність цукрового діабету у жінок, ніж у чоловіків [33].

Спосіб життя вагітної та наявність у неї *шкідливих звичок* мають суттєвий вплив на перебіг її вагітності і перспективи стану здоров'я народженої нею дитини. Доведено шкідливу дію на плід як активного, так і пасивного паління під час вагітності [28]. Крім того, в світлі популяризації концепції фетального програмування доведений також зв'язок впливу нікотину на плід із підвищенням питомої ваги кардіоваскулярних захворювань у більш пізньому віці, а також підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) і частоти артеріальної гіпертензії [28, 34]. Зловживання алкоголем під час вагітності асоціюється з низькою масою тіла при народженні та передчасними пологами [35]. Проте шкідливі звички майбутніх батьків є регульованими факторами, на які мають вплив такі прості заходи, як належне інформування щодо шкоди для плода, психологічна підтримка з метою формування домінантної вагітності.

Слід констатувати, що на сьогодні немає чіткого розуміння щодо резервів організму у забезпеченні репродуктивного здоров'я. Проводячи паралелі, можна стверджувати, що у програмуванні патології жіночої репродуктивної системи відіграють роль не тільки тригери, що призводять до ЗРП або передчасних пологів, але і вплив інших факторів, які реалізувалися у період формування гонад. Показовою стосовно цього є відомою історія застосування діетилstilbestролу. У міру старіння дочок жінок, які вживали препарат, було виявлено низку аномалій репродуктивної системи, включаючи низьку частоту настання вагітності, високу частоту позаматкових вагітностей, раку грудей і ранньої менопаузи [36]. Більшість цих розладів були відтворені в експерименті на лабораторних тваринах.

Отже, недооцінювання здатності лікарських препаратів або синтетичних хімічних речовин змінювати репродуктивну функцію і здоров'я жінок і їхніх дітей може мати катастрофічні віддалені наслідки. Здається, це є значно більшим, ніж прямий ятрогенний вплив препарату на плід. Можна стверджувати, що таким чином реалізовано програмування порушення репродуктивного здоров'я.

Отримані дані дозволяють окреслити передумови порушень жіночого репродуктивного здоров'я:

- плід жіночої статі сприйнятливий до індукованих навколишнім середовищем репродуктивних аномалій;
- гонадний органогенез чутливий до синтетичних гормонів, що впливають на розвиток плода;
- захворювання репродуктивної системи можуть реалізуватися через десятиліття після впливу критичного механізму;
- декілька жіночих репродуктивних розладів можуть бути діагностовані одночасно.

Вивчення програмування порушень репродуктивного здоров'я у жінок знаходиться сьогодні на початковій стадії, проте актуальність даної проблеми безсумнівна. Аналізуючи проблеми жіночого здоров'я комплексно, стає зрозумілим існування пацієнток, які «несуть тягар» гінекологічної патології все життя. Наприклад, жінки, менархе яких було раннім,

за даними британського дослідження, мають більше шансів мати проблеми з менструальним циклом. У свою чергу, ті пацієнтки, які мають порушення менструального циклу, частіше страждають на іншу гінекологічну патологію, а також субфертильність, які асоційовані з ранньої менопаузою [37].

Перша з подій, під час якої можлива реалізація запрограмованої гінекологічної патології, – це статеве дозрівання. Зв'язок між особливостями внутрішньоутробного життя, масою тіла при народженні і віком менархе найбільш вивчений. У 2002 році було опубліковано дослідження за участю 2547 британських дівчат, результати якого засвідчили, що високі масо-ростові показники при народженні та швидке зростання в неонатальний період пов'язані з раннім менархе. В іншому дослідженні швейцарські дівчатка, що народилися з недостатньою масою тіла, мали більш ранню менархе, ніж ті, які народилися з нормальною масою тіла.

В обох дослідженнях не було знайдено взаємозв'язку з ростом. Ці результати узгоджуються з гіпотезою про те, що вік менархе визначається закономірностями виділення гонадотропіну, *запрограмованими до народження*. Однак дослідження, проведене на пострадянському просторі (Росія), виявило протилежну закономірність: дівчатка, народжені з полярними значеннями маси тіла, демонстрували затримку у статевому розвитку [38]. Подібні відмінності у результатах масштабних досліджень можна пояснити особливостями окремо взятих популяцій, клімато-географічними умовами, механізмами епігенетики.

У 2014 році представники Європейської Асоціації ендокринологів (R. Kessler, I. Lazugova) висловили припущення про те, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) може мати походження з внутрішньоутробного життя. Дані досліджень свідчать про те, що антенатально можуть бути індуковані незворотні зміни в структурі та / або функції тканин, що спричиняють розвиток СПКЯ у дорослому житті [39]. Було проведено низку досліджень для з'ясування причинно-наслідкового зв'язку між масою тіла при народженні і розвитком СПКЯ у дорослому житті. Результати підтвердили гіпотезу фетального програмування, але виявилися неоднозначними. За результатами австралійського ретроспективного когортного дослідження, що включало 948 жінок [40], були визначені два шляхи фетального програмування СПКЯ, один з яких пов'язаний з великою масою тіла при народженні, а інший – з недостатньою масою тіла при народженні. Наступне дослідження було завершено у 2013 році у Данії з величезною кількістю учасниць – 523 757, і за його результатами ризик виникнення СПКЯ підвищується тільки серед жінок, що народилися з масою тіла ≥ 4500 г [41].

Стосовно зв'язку маси тіла при народженні з фертильністю та особливостями перебігу вагітності на сьогодні є поодинокі дані. У 2014 р. у Швеції у дослідженні за участю 1206 жінок, які звернулися щодо лікування безплідності, було визначено, що жіночий фактор безплідності виявляють у 2,4 рази частіше у народжених з недостатньою масою тіла, ніж чоловічий фактор або ідіопатичну безплідність [42]. За даними канадського дослідження, датованого 2012 роком, жінки, які народилися недоношеними та/або з недостатньою масою тіла, демонстрували значно вищий ризик пізніх ускладнень вагітності порівняно з загальнопопуляційними показниками [43].

Патофізіологічну основу теорії Баркера становлять уявлення про механізми адаптації, які викликаються у внутрішньоутробний період за несприятливих умов та призводять до програмування патології після народження у дитини та/або дорослої людини. Як один з таких механізмів, розглядається чутливість епігеному до навколишнього середовища, при реалізації якої організм коригує метаболічну і гомеостатичну системи відповідно до передбачуваних умов позаутробного середовища.

Епігенез є процесом, за допомогою якого експресія гена або пригнічується, або посилюється. Це відбувається не за рахунок змін у первинній послідовності ДНК, а, швидше, шляхом змін у здатності ланки контролю транскрипції індукувати експресію генів [44]. У разі «обману очікувань» може бути індукована підвищена сприйнятливість до захворювання.

Припускається, що наслідки впливу внутрішньоутробних стресорів можуть передаватися наступним поколінням, найчастіше без обов'язкової реалізації у першому поколінні. Яскравий приклад був отриманий під час вивчення «Голландської «голодної зими»: жінки, які страждали від недоїдання у I триместрі вагітності, народжували дітей з нормальними антропометричними показниками, які, у свою чергу, ставали батьками дітей з недостатньою масою тіла. Дослідження «Сім'ї голодної зими» сприяло емпіричній підтримці гіпотези про те, що умови антенатального життя зумовлюють у людей епігенетичні зміни, які зберігаються протягом усього життя. Це твердження обґрунтовано тим, що особи, які зазнали дію голоду внутрішньоутробно, через шість десятиліть мали гіпофункцію метилювання ДНК гена інсуліноподібного фактора росту-2 (IGF2) порівняно з їхніми одностатевими братами або сестрами, які не мали дефіциту поживних речовин в антенатальний період [45].

Показники здоров'я голландської когорти також використовували для вивчення трансгенераційних ефектів впливу недоїдання. Результатом дослідження став висновок щодо низької маси тіла у дітей, які з'явилися на світ у жінок, що були обмежені в нутрієнтах внутрішньоутробно, порівняно з дітьми, матері яких адекватно харчувались у період вагітності. І цей ефект впливу голоду на масу тіла дитини при народженні зберігався і в наступному поколінні [46].

Однак більш поширений епігенетичний сценарій – це формування «економного фенотипу», коли у жінок із низькими антропометричними даними при народженні народжуються маленькі діти завдяки генетичній пам'яті [47]. Але через обмеження для клінічних досліджень у цій галузі докази трансгенераційного епігенетичного успадкування у людей ще належить отримати. У сутності гіпотези «економного фенотипу» ключовим моментом і критичним фактором для прояву захворювань у зрілому віці є «наздоганяюче зростання» (catch-up growth) [48]. Припускається, що гіперглікемія матері є фактором ризику дефіциту виникнення харчування плода, а також, що зміни в структурі судин, які необхідні для росту і функціональної модифікації органів, є наслідком дефіциту нутритивного забезпечення плода [48].

ВИСНОВКИ

Наведені дані дозволяють оцінити значення проблеми програмування репродуктивного здоров'я жінки, доповнити уявлення щодо віддалених ефектів низької маси тіла при народженні (в результаті передчасних пологів і ретардації внутрішньоутробного росту), а також макросомії, що є конкретним кроком у напрямку індивідуалізованої медицини. Є достатньо підстав для того, щоб жінок із невідповідною гестаційною масою тіла при народженні розглядати у контексті ризику розвитку патології репродуктивної системи і відхилень від фізіологічного перебігу вагітності. Ступінь ризику потрібно уточнити вже зараз, розуміючи ймовірність реалізації епігенетичних механізмів у наступних поколіннях. Це сприятиме завершенню потенціювання порушень репродуктивного здоров'я у відповідних контингентів.

Проблема репродуктивного потенціалу популяції у сучасній Україні є надзвичайно актуальною. Для демографічної перспективи країни мають значення не тільки реалізація вагітності, але і якість її перебігу, факт її завершення народженням здорової дитини з хорошим потенціалом життєздатності, спроможним сприяти відтворенню здорових нащадків.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: ignazarenko@gmail.com

Нестерцова Наталия Сергеевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: n.nestertsova@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Djulbegovic B., Guyatt G.H. Progress in evidence-based medicine: A quarter century on // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 415–423.
- Van der Marck M.A. On evidence based medicine /M.A. Van der Marck, R.J.F. Melis, M.G. Rikkers // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2240.
- Greenhalgh T. Evidence based medicine: A movement in crisis? / T. Greenhalgh, J. Howick, N. Maskrey [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol.348. – P. g3725.
- Prainsack B. Personalized medicine: Empowered patients in the 21st? New York University Press. 2017. – 288 p.
- Hornes P. EBCOG: European Board and College of Obstetrics and Gynaecology. Who are we? What do we do? Where do we go? / P Hornes, J Van Wiemeersch // *Facts Views Vis Obgyn*. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 56–58.
- Barker DJ. Fetal and infant origins of cardiovascular disease / DJ Barker, CH Fall // *Arch Dis Child*. – 1993. – Vol. 68 (6). – P. 797–799.
- Barker David J.P. Fetal programming of coronary heart disease / DJP Barker David // *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – № 9, Vol. 13. – P. 364–368.
- Calkins K. Fetal Origins of Adult Disease / K Calkins, SU Devaskar // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. – 2011. – Vol. 41 (6). – P. 158–176.
- Назаренко Л.Г. О влиянии отдельных событий перинатального периода на формирование нутритивного статуса во взрослой жизни / Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова // *Акушерство Гинекология Генетика*. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 11–14.
- Barker DJ. The obstetric origins of health for a lifetime / DJ Barker, KI Thornburg // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 511–519.
- Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases / A Chmurzynska // *Nutr. Rev.* – 2008. – Feb. – Vol. 68 (2). – P. 87–98.
- Stein AD. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter / AD Stein [et. al] // *Int J Epidemiol*. – 2004. – Vol. 33 (4). – P. 831-6.
- Roseboom TJ. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45 / TJ Roseboom [et. al] // *Heart*. – 2000. – Vol. 84 (6). – P. 595-8.
- Bercovich E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E Bercovich, L Keinan-Boker, SM Shasha // *Isr Med Assoc J*. – 2014 Apr. 16 (4). – P. 203-7.
- Kawamura M. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring / M Kawamura [et. al] // *Endocr J*. – 2009. – Vol. 56 (5). – P. 679-89.
- LaMarca B. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy / B LaMarca, D Cornelius, K Wallace // *Physiology (Bethesda)*. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 225-33.
- Khan IY. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats / IY Khan [et. al] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41 (1). – P. 168-75.
- Samuelsson AM. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring / AM Samuelsson [et. al] // *Front Physiol*. – 2013. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00014>
- Intapad S. Pregnancy Complications and Later Development of Hypertension / S Intapad S, BT Alexander // *Curr Cardiovasc Risk Rep*. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 183–189.
- Johnsson IW. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity / IW Johnsson [et. al] // *J. Pediatr. Obes.* – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 77–83.
- Washburn LK. The renin-angiotensin-aldosterone system in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia / LK Washburn [et. al] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 529–38.
- Øglaend B. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies / B Øglaend [et. al] // *J Hypertens*. – 2009. – Vol. 27 (10). – P. 2051-4.
- Mamun AA. Does hypertensive disorder of pregnancy predict offspring blood pressure at 21 years? Evidence from a birth cohort study / AA Mamun [et. al] // *J Hum Hypertens*. – 2012. – Vol. 26 (5). – P. 288-94.
- Wlodek ME. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats / ME Wlodek [et. al] // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 74 (2). – P. 187-95.
- Tare M. Uteroplacental insufficiency and lactational environment separately influence arterial stiffness and vascular function in adult male rats / M Tare [et. al] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 378-86.
- Richter HG. Ascorbate prevents placental oxidative stress and enhances birth weight in hypoxic pregnancy in rats / HG Richter [et. al] // *J Physiol*. – 2012. – Vol. 590 (6). – P. 1377-87.
- Morton JS. Flow-mediated vasodilation is impaired in adult rat offspring exposed to prenatal hypoxia / JS Morton, CF Rueda-Clausen, ST Davidge // *J Appl Physiol* (1985). – 2011. – Vol. 110 (4). – P. 1.
- Spracklen CN. Effects of smoking and preeclampsia on birthweight for gestational age / CN Spracklen [et. al] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1–20.
- Kelstrup L. Insulin resistance and impaired pancreatic β -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy / L Kelstrup [et. al] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98 (9). – P. 3793-801.
- Aceti A. The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis / A Aceti, S Santhakumaran, KM Logan [et. al] // *Diabetologia*. – 2012. – 55 (11). – P. 3114–27.
- Pirkola J. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus / J Pirkola [et. al] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (5). – P. 1115-21.
- Gademán MG. Maternal prepregnancy body mass index and their children's blood pressure and resting cardiac autonomic balance at age 5 to 6 years / Gademán MG [et. al] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62 (3). – P. 641-7.
- Eriksson JG. Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: findings from the Helsinki Birth Cohort Study / JD Eriksson [et. al] // *Ann Med*. – 2014. – Vol. 46 (6). – P. 434-8.
- Dior UP. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32 / UP Dior [et. al] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235 (2). – P. 430-7.
- Nykjaer C. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort / C Nykjaer, NA Alwan, DC Greenwood [et. al] // *J Epidemiol Community Health*. – 2014. – Vol. 68 (6). – P. 542-9.
- Goldberg JM. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function / JM Goldberg, T Falcone // *Fertil Steril*. – 1999. – Vol. 72 (1). – P. 1–7.
- Mishra GD. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause / GD Mishra [et. al] // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 175–190.
- Хурасева А.Б. Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 // *Волгоградский государственный медицинский университет*. – Волгоград, 2010. – 43 с.
- Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population / AA Bremer // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2010. – Vol. 8 (5). – P. 375–394.
- Davies MJ. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood / MJ Davies [et. al] // *Hum Reprod*. – 2012. – Vol. 27 (5). – P. 1475-80.
- Mumm H. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973–1991 / H Mumm [et. al] // *Fertil Steril*. – 2013. – Vol. 99 (3). – P. 777-82.
- Vikström J. Birth characteristics in a clinical sample of women seeking infertility treatment: a case-control study / J Vikström [et. al] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4 (3). – e004197. 176.
- Boivin A. Pregnancy complications among women born preterm / A Boivin, Z-C Luo, F Audibert // *CMAJ*. – 2012. – 184 (16). – P. 1777–1784.
- Ziech D. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis / D Ziech [et. al] // *Mutat Res*. – 2011. – Vol. 711 (1-2). – P. 167–73.
- Heijmans BT. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans / BT Heijmans [et. al] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105 (44). – P. 17046-9.
- Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945 / LH Lumey // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 1992. – Vol. 6 (2). – P. 240-53.
- Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis / CN Hales, DJ Barker // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 60. – P. 5–20.
- Hales CN. The dangerous road of catch-up growth / CN Hales, SE Ozanne // *J Physiol*. – 2003. – Vol. 547 (Pt 1). – P. 5–10.

Статья поступила в редакцию 24.04.2020